

研究成果



令和3年11月8日

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

エイズウイルスの完全排除に繋がる免疫応答の誘導 ～エイズ根治を導くワクチン療法の開発～

【研究成果のポイント】

- 抗酸菌由来の強力なアジュバント*¹分子 Ag85B に着目し、これを弱毒エイズウイルスに組み込むことで、強力なアジュバント活性を併せ持つエイズウイルスワクチン(SHIV-Ag85B)の開発に成功しました。
- このエイズウイルスワクチンを接種したカニクイザルでは強力な細胞性免疫が誘導され、強毒エイズウイルス株 SHIV89. 6P*²を感染させたところ、強毒性エイズウイルスが完全に排除されることが確認されました。
- これまで困難であったエイズウイルスの完全排除を可能とする新しいワクチン技術が開発されたことは、エイズウイルス感染症の完治につながる大きな一歩となることが期待されます。

❖ 概要

エイズウイルスの制御には抗ウイルス薬の投与が行われていますが、エイズウイルスは体内から決して排除されることはなく、潜伏感染を続けるため、エイズ発症抑制のために生涯に渡って投薬が必要です。このような長期服用は、耐性ウイルスの出現やさまざまな副作用が問題となっており、エイズウイルスを完全に排除する治療法が開発が待たれていました。国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医科学研究センターの保富康宏センター長らの研究グループは、日本BCG研究所と共同で、アジュバント分子組み込み弱毒ウイルスを用いて、エイズウイルスを生体内から完全に排除することに成功しました。

今回、アジュバント分子組み込み弱毒ウイルスをワクチンとしてカニクイザルに接種し、その後、強毒性エイズウイルスを感染させたところ、一旦は感染が成立しましたが、その後強毒性エイズウイルスが完全に排除されていることを見出しました。また、アジュバント分子組み込み弱毒ウイルスワクチンを接種したカニクイザルの免疫学的解析を行い、ウイルスや細菌などの病原体に対する免疫防御に重要な役割を示す CD8+T 細胞が誘導亢進されていることを明らかにしました。この CD8+T 細胞の免疫防御作用が強毒性エイズウイルスの排除をもたらすことが示唆されました。今回の結果は、生体内からエイズウイルスが完全に排除される新たなワクチンや治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、国際学術雑誌『NPJ (Nature Partner Journal) Vaccines』に10月22日(日本時間)にオンライン掲載されました。

研究の背景

現在までの報告でエイズウイルスの *nef* 遺伝子^{*3} を取り除いたエイズウイルスは弱毒になることが知られています。この *nef* 遺伝子欠損弱毒エイズウイルスは、遺伝子欠損によりウイルス複製能が低下し安全性が高まり、弱毒エイズ生ワクチンとして期待されましたが、強毒株に対する感染防御効果がなく、ワクチンとしての効果はありませんでした。その後、遺伝子欠損部位にサイトカイン遺伝子を組み込んだサイトカイン遺伝子組み込み弱毒エイズウイルスが開発されましたが、その効果についても十分な結果は得られませんでした。

近年、弱毒ワクチンや不活化ワクチンの免疫増強効果を高めるため、アジュバントの活用が検討されており、抗酸菌の主要分泌抗原である Ag85B が、Th1 型免疫応答^{*4} を効果的に誘導する新規のアジュバントになりうるということが報告されています。本研究では *nef* 遺伝子欠損弱毒エイズウイルスにアジュバント分子 Ag85B を組み込んだアジュバント分子組み込み弱毒エイズウイルスを構築し、このウイルスのワクチンとしての免疫応答および感染防御効果についてカニクイザルを用いて検討しました。

❖ 本研究の内容

nef 遺伝子欠損弱毒エイズウイルス (SHIV-NI) の遺伝子欠損部位に Ag85B 遺伝子を組込んだ Ag85B 発現弱毒エイズウイルス (SHIV-Ag85B) を構築しました (図 1)。SHIV-Ag85B はカニクイザルに接種後、感染初期において血漿中のウイルス量およびプロウイルス^{*5} が検出限界以下となりました。またアジュバント Ag85B の免疫増強効果により強力な細胞性免疫を誘導しました。防御効果を解析するため強毒株 SHIV89.6P の攻撃接種試験を行ったところ、SHIV-Ag85B を接種したカニクイザルは長期間、強毒株 SHIV を完全に制御しました。また強毒株を制御した個体の多くは、健常カニクイザルを用いた細胞移入試験^{*6} や CD8 抗体投与試験において強毒株 SHIV の不検出を認め、ウイルスが生体内から完全に排除されることを明らかにしました。強毒株 SHIV を制御した個体の免疫応答を解析したところ、攻撃接種後初期に抗原特異的マルチサイトカイン (IFN- γ 、TNF- α 、IL-2) 産生 CD8+T 細胞の強い誘導を確認しました (図 2)。

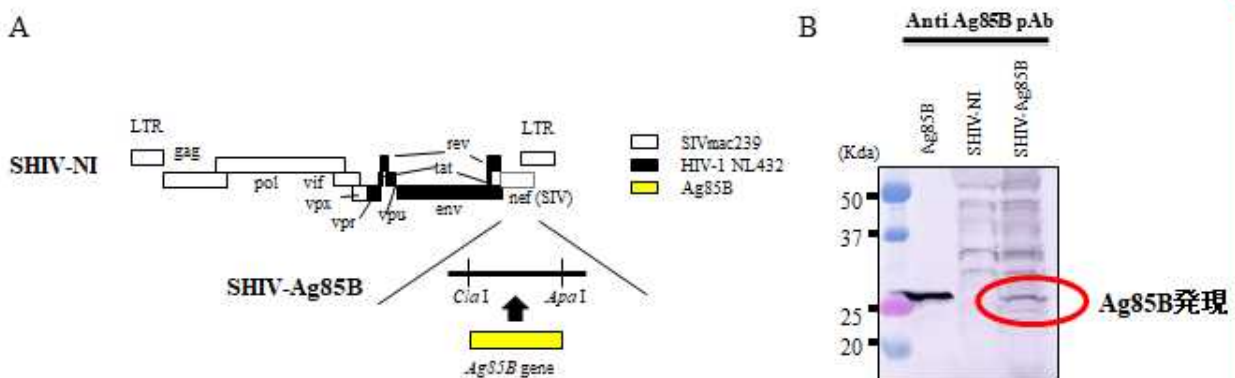
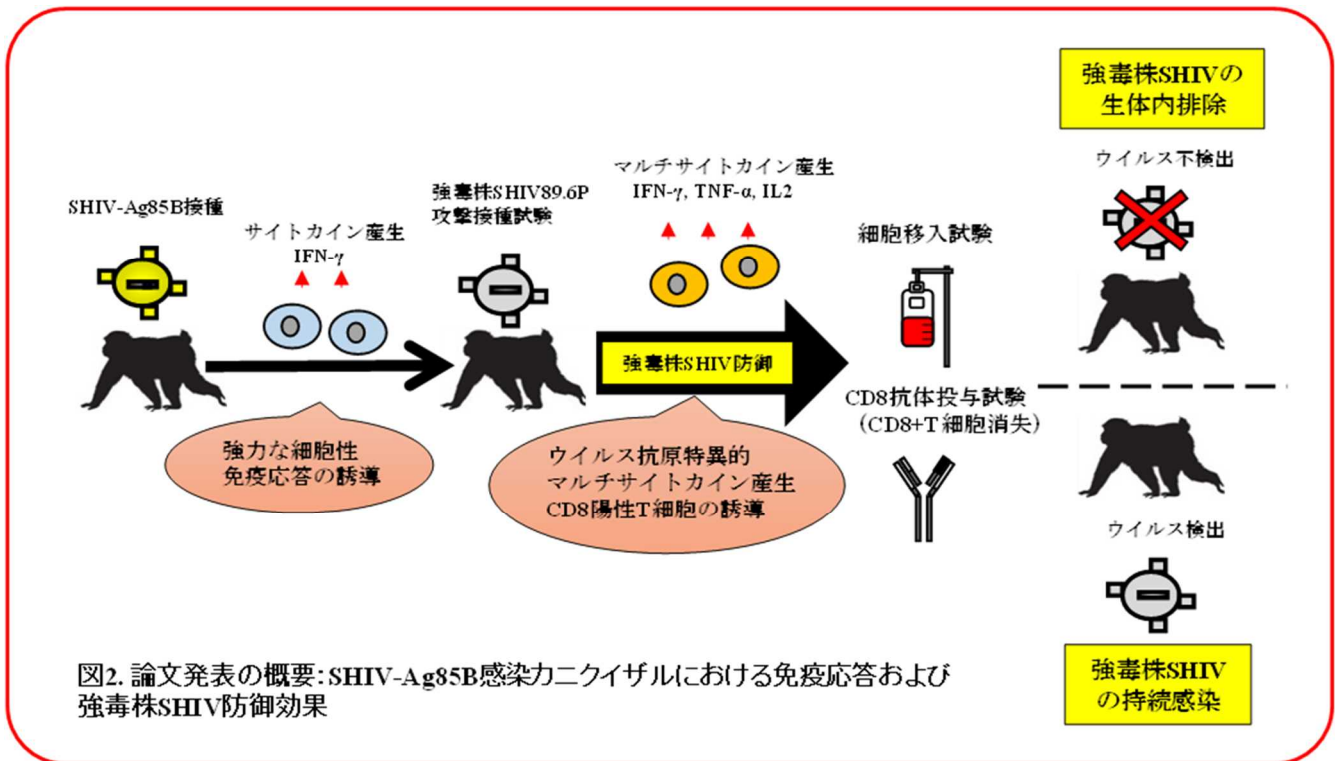


図1. SHIV-Ag85Bの構築

A. *Nef*遺伝子欠損弱毒エイズウイルスの遺伝子欠損領域にAg85B遺伝子の挿入
 B. Western blottingによるAg85Bの発現



❖ 本研究成果の意義

以上の結果から、ウイルスに組み込んだアジュバント Ag85B による細胞性免疫の増強効果を明らかにしました。また、この免疫反応によって強毒株 SHIV が生体内から完全排除されることを確認しました。今回の研究成果は、感染個体からエイズウイルスを消失させたことから、今後、エイズ治癒を目的とした新たな治療薬やワクチン開発の進展につながることを期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、国際学術雑誌 『NPJ Vaccines』 に 10 月 22 日（日本時間）にオンライン掲載されました。

本研究成果は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の創薬基盤推進研究事業における「創薬に資する高度実験動物霊長類の作製と疾患モデルの構築・解析」（研究開発代表者：保富康宏）および「革新的技術に裏打ちされた有効かつ安全な次世代アジュバント開発」において（研究開発代表者：石井健 研究開発分担者：保富康宏）の一環として得られました。

❖ 論文タイトル：

“Long-term protective immunity induced by an adjuvant-containing live-attenuated AIDS virus”

❖ 著者：

Tomotaka Okamura, Yuya Shimizu, Masamitsu N Asaka, Tomohiro Kanuma, Yusuke Tsujimura, Takuya Yamamoto, Kazuhiro Matsuo and Yasuhiro Yasutomi

❖ 掲載雑誌：

NPJ Vaccines

❖ 用語説明：

* 1：アジュバント

ラテン語の「adjuvare（助ける）」に由来します。ワクチンと一緒に投与することで、ワクチンの免疫原性を高めるために使用される物質です。

* 2：強毒株 SHIV89. 6P

サル免疫不全ウイルス（SIV）とヒト免疫不全ウイルス（HIV）の組換えウイルス。マカク属のサルを用いた感染実験に用います。感染後、CD4+T 細胞の急激な減少を起こし、最終的には免疫不全症候群を引き起こします。

* 3：*nef* 遺伝子

エイズウイルスの遺伝子の一つ。この遺伝子を取り除くとウイルス培養では増殖性に変化はないが、生体内では増殖性が低下します。

* 4：Th1 型免疫反応

ヘルパーT 細胞は、Th1 細胞と Th2 細胞に分類されます。Th1 細胞は主に IFN- γ や IL-2 を産生し、細胞性免疫の誘導を増強します。

* 5：プロウイルス

宿主細胞の DNA に統合されたウイルスゲノムのことです。プロウイルスが存在すれば潜在的な感染が起こっていることを示しています

* 6：細胞移入試験

エイズウイルスの潜在的な感染の有無を検討する実験です。エイズウイルスを制御したサルの血液やリンパ節からリンパ球を分離し、この細胞を新たに準備した SPF カニクイザルの静脈内より移入します。移入された SPF カニクイザルはエイズウイルスの制御機構を持たないため、移入した細胞に潜在的にエイズウイルスが感染していた場合、ウイルス複製が起こります。一方で、細胞移入されたサルでウイルス複製が認められない場合、移入した細胞には潜在的な感染がないことを意味し、移入した細胞を取り出したサルの生体内よりウイルスが排除されていることを示します。

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 (NIBIOHN)

霊長類医科学研究センター

センター長

保富 康宏 (やすとみ やすひろ)

〒305-0843 茨城県つくば市八幡台1-1

TEL: 029-837-2054

FAX: 029-837-0218

E-mail: yasutomi@nibiohn.go.jp

(※に@を入力して送信願います。)

<報道に関すること>

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 戦略企画部

TEL: 072-641-9832

FAX: 072-641-9821

E-mail: kikaku@nibiohn.go.jp

(※に@を入力して送信願います。)

<AMEDの事業に関するお問い合わせ>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬事業部 医薬品研究開発課

TEL: 03-6870-2219

E-mail: souyakukiban@amed.go.jp

(※に@を入力して送信願います。)